

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Саркисова Артура Игоревича «Разработка, исследование и применение плазмофилтра спиральной конструкции», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.18 – Мембраны и мембранная технология

Проблема очистки крови и разделения её на компоненты актуальна в медицинской науке еще с античных времен. Несмотря на то, что физические основы гемодиализа и плазмафереза были заложены еще в 1854 году Томасом Грэхэмом, а первый клинический эксперимент по гемодиализу был проведен в 1924 году, в настоящее время весьма остро стоит проблема повышения эффективности данных процессов и снижения побочных явлений при их проведении. Мембранный плазмаферез, как метод эффективной терапии находит все большее и большее применение в медицинской практике, а объем производства мембранных элементов составляет несколько сот тысяч в год. Однако, в силу широкого распространения плоскосторонних мембранных элементов для плазмафереза, обладающих низким соотношением площади фильтрующей поверхности к объему мембранного аппарата, возможность использования данного процесса ограничена рядом факторов, в частности имеется ряд ограничений по скорости перфузии крови, и по объему заполнения мембранного модуля отбираемой кровью. Развитие мембранных технологий подсказывает эффективный способ увеличения соотношения площади фильтрующей поверхности к объему мембранного аппарата путем перехода от плоскосторонней геометрии (плотность упаковки до $50 \text{ м}^2/\text{м}^3$) к полволоконным и рулонным мембранным элементам (имеющим плотность упаковки до $2000\text{-}3000 \text{ м}^2/\text{м}^3$). При этом, в мировой практике активно развивается направление, связанное с созданием полволоконных плазмофилтров, в то время как плазмофилтр спиральной конструкции еще не внедрен в мировую медицинскую практику.

В связи с этим, работа Артура Игоревича Саркисова, посвященная разработке и исследованию плазмофильтров спиральной конструкции, отвечает критерию **актуальности**.

В качестве цели данной диссертационной работы автором предложена разработка, исследование и оптимизация конструкции и параметров спирального плазмофильтра, технологии сепарации крови на его основе и внедрение изделия в медицинскую практику. Для достижения поставленной цели диссертантом была проведена сравнительная оценка плазмофильтров различной конструкции, подобраны мембраны, обладающие оптимальными характеристиками, а также поддерживающие сетки для обеспечения постоянного объема сырьевого и подмембранного пространства, разработаны детали и конструкция плазмофильтра, а также способы герметизации мембранного модуля, разработан стенд для определения условий безопасной сепарации крови, а также параметры процесса, обеспечивающие высокую производительность, селективность и продолжительность фильтрации, проведены токсикологические, технические и медицинские испытания, по результатам которых полученное изделие было внедрено в медицинскую практику.

Практическая значимость диссертационной работы А.И. Саркисова определяется внедрением разработанного плазмофильтра спиральной конструкции в медицинскую практику, и регулярным использованием изделия более чем в 40 медицинских организациях. Для внедрения в медицинскую практику разработанный плазмофильтр прошел стерилизационные, технические, токсикологические и медицинские приемочные испытания, регламентируемые ПП РФ от 27.12.2012 № 1416 по результатам которых был разрешен к применению Росздравнадзором и внесен в Госреестр медицинских изделий. Кроме того, по разработанной в рамках диссертационной работы методике организовано производство

плазмодифильтров, качество которых подтверждено декларацией о соответствии РОСС RU.АГ58.Д01988.

Важно отметить научную новизну результатов в частности научно доказанную возможность использования фильтроэлементов спирально намотанной конструкции для проведения плазмофереза. Установление режимов безопасной фильтрации крови через спиральный фильтр, а также реализацию процесса импульсной фильтрации при которой удается повысить выход плазмы до 1/3 от исходного потока крови.

Диссертационная работа представлена на 177 страницах машинописного текста, содержит 77 рисунков и 29 таблиц, библиографический список содержит 120 источников.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, ставит цель и формулирует основные задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели.

В первой главе, посвященной анализу методов сепарации крови и используемым для этого мембранным аппаратам, автор отмечает, что для проведения процесса плазмафереза на сегодняшний день используются фильтры модули трех типов: половолоконные, динамические плазмодифильтры и плоскорамные плазмодифильтры на основе трековых мембран. На основании анализа достоинств и недостатков существующих плазмодифильтров, было выдвинуто предположение о перспективности использования спиральных плазмодифильтров для проведения процесса плазмафереза. На основании медико-биологических и технических требований к материалам плазмодифильтра были сформулированы технические требования к мембранам, для которых, в дальнейшем, проведено тестирование фильтрационных характеристик, а также устойчивости к отложению осадка на поверхности

мембраны. Также была разработана мембранная ячейка и измерительный стенд для отработки режимов плазмафереза с использованием бычьей крови. Проведены теоретические расчеты гидродинамики крови и плазмы в каналах мембранного аппарата спирального типа на основании которых были сделаны предположения о необходимых режимах проведения процесса фильтрации.

Во второй главе, посвященной конструкционным и технологическим особенностям разрабатываемых плазмофильтров проведено экспериментальное исследование характеристик различных отечественных мембран, как полимерных, так и неорганических в процессе фильтрации крови. В качестве критериев оценки мембраны были выбраны следующие параметры – степень отсечения общего белка, которая должна быть минимальной, степень отсечения клеток крови, которая должна быть максимальной, а также устойчивость мембраны к загрязнению белков в процессе фильтрации, которая коррелирует с контактным углом смачивания мембраны водой. По результатам проведенных экспериментов для изготовления плазмофильтров спиральной конструкции была выбрана мембрана МФФК-3Г с селективным слоем из фторопласта Ф42Лп на подложке из нетканого материала производства ЗАО НТЦ «Владипор».

В третьей главе проведено комплексное исследование различных параметров мембранного модуля, таких как толщина армирующей сетки, тип ее плетения и материал, площадь мембраны и количество лепестков в мембранном элементе на производительность процесса плазмафереза. Показано, что оптимальными характеристиками обладает трехлепестковый модуль.

Кроме того, проведено сравнение характеристик разработанного мембранного модуля с существующими мембранными модулями на основе половолоконных и трековых полимерных мембран и показано, что разработанный мембранный модуль превосходит по характеристикам плоскорамные модули и сравним с модулями на основе полых волокон.

Однако, разработанный мембранный имеет гораздо меньший вес, а для его заполнения кровью необходим меньший объем (5 мл), что снимает ограничения на проведения плазмофереза у детей.

Также, в данном разделе проведено исследование различных режимов сепарации крови.

В четвертой главе автором описаны результаты полного цикла испытаний разработанного плазмофильтра по параметрам качества, эффективности и безопасности применения в соответствии с требованиями Росздравнадзора, ПП РФ от 27.12.2012 № 1416, ГОСТа 15.013-94 и ТУ 9444-007-17669405-2012.

В пятой главе описаны результаты *in vivo* испытаний процесса плазмафереза с использованием разработанного мембранного модуля с участием 20 пациентов и 5 доноров и продемонстрировано, что предложенный плазмофильтр позволяет получать качественную плазму.

В заключении работы рассмотрены перспективы использования спирального плазмофильтра в различных областях медицины, биотехнологии и ветеринарии.

В целом работа производит впечатление законченного исследования, результатом которого явилось внедрение в медицинскую практику плазмофильтра нового типа, который прошел всю необходимую сертификацию в соответствии с утвержденными процедурами, однако к работе имеется ряд замечаний:

1. При анализе характеристик исследованных мембран в Главе 2 автор не дает пояснения достаточно сильного различия количества эритроцитов в отфильтрованной плазме при использовании мембран МФФК и ММПА, имеющих приблизительно одинаковый номинальный размер пор (Таблица 2 на странице 34).

2. Используемые в работе методы расчета спирального плазмофильтра (приложение В к диссертационной работе) являются достаточно

упрощенными и не учитывают. Значительно облегчить сложные гидродинамические расчеты могло бы использование программных пакетов, позволяющих производить численные гидродинамические расчёты. Например, программный пакет ANSYS.

3. На странице 109 диссертационной работы автор упоминает о преимуществах использования импульсного метода фильтрации крови со ссылкой на методические материалы по мембраной технологии, статьи, посвященные микрофильтрации и свои работы. В связи с этим, создается впечатление, что данный метод повышения эффективности фильтрации крови впервые предложен автором работы. Однако, в иностранной литературе встречаются статьи, в которых данный метод описан довольно давно:

J.L. Philp, M.Y. Jaffrin, L.H. Ding, Hemolysis during membrane plasma separation with pulsed flow filtration enhancement // Journal of biomechanical engineering-transactions of the ASME 116 (1994) 514-520. В связи с этим автору необходимо более тщательно подходить к выбору литературных источников для цитирования.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными, а полученные результаты имеют подтвержденную клиническими испытаниями практическую значимость.

Тематика работы соответствует паспорту специальности «05.17.18 - Мембраны и мембранная технология» (приказ Минобрнауки России от 25 февраля 2009 года №59 Номенклатуры специальности научных работников (редакция от 11 ноября 2011 года)) в частях 6, 7.

Автореферат адекватно передает основное содержание диссертации.

Считаю, что по актуальности, научно-технической новизне, практической значимости диссертационная работа «Разработка, исследование и применение плазмофильтра спиральной конструкции» отвечает требованиям

ВАК РФ (ПП РФ от 24.09.2013 г., № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Саркисов Артур Игоревич заслуживает присуждения искомой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.18 – Мембраны и мембранная технология.

Младший научный сотрудник

Кафедры неорганической химии

Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

к.х.н.

Дмитрий Игоревич Петухов

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ

Тел.: мобильный + 7 916 065 80 42

Рабочий +7495 939 52 48

E-mail: di.petukhov@gmail.com

«24» мая 2019 г.

Подпись Петухова Дмитрия Игоревича удостоверяю

И.О. декана Химического факультета МГУ, чл.-корр. РАН



С.Н. Калмыков